



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

103 08 356.1

**Anmeldetag:**

27. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:**

Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:**

Cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arznei-  
mittel

**IPC:**

C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Juli 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ebert'.

Ebert

## 5 Beschreibung

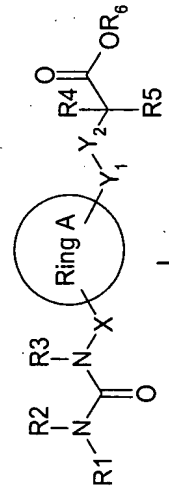
Cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

10 Die Erfindung betrifft Arylcycloalkyl substituierte Alkansäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturell ähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876 (HOE 1999/S 004)).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid- senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus WO 2000/64876 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine Aktivierung des PPAR $\alpha$ -Rezeptor erreicht werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



30 worin bedeuten

Ring A

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkandyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkan- oder Cycloalkendylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2

unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl;

R3

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, die gegebenenfalls durch (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl substituiert sind, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl wiederum substituiert sein können durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Cl, Br, J, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>;

X

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y<sub>1</sub>

CO, Bindung;

Y<sub>2</sub>

NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R4

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R5

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R6

H;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

5	Ring A	(C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkan-diyl;	
R1, R2		unabhängig voneinander H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl, (C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub> )-Aryl;	
R3		(C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> )-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;	
10	X	(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;	
Y <sub>1</sub>		CO, Bindung;	
15	Y <sub>2</sub>	NH, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;	
R4		(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-Alkyl;	
20	R5	H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;	
R6		H.	
25		Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten	
Ring A		Cyclohexan-1,3-diyl;	
30	R1, R2	unabhängig voneinander H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl, Phenyl;	
R3		(C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> )-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Methyl;	

X	(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe das C1-Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;	
5	Y <sub>1</sub>	CO, Bindung;
Y <sub>2</sub>	NH, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;	
10	R4	(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-Alkyl;
R5	H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;	
R6	H.	
15		
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I		
	worin bedeuten	
20	Ring A	Cyclohexan-1,3-diyl;
R1	H;	
25	R2	(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl, Phenyl;
R3	(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Methyl;	
30	X	((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )O;
Y <sub>1</sub>	CO, Bindung;	

Y<sub>2</sub> NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>4</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R<sub>5</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>6</sub> H.

10

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

15

Die Alkylreste in den Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> können sowohl geradkettig wie verzweigt sein: (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht bevorzugt für Phenyl oder Naphthyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroaryl steht bevorzugt für ein 5- bis 6-gliedriges aromatisches Ringsystem, das 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten kann.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

30

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

30

3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch drapierte Formulierungen und drapierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen

Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von

Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

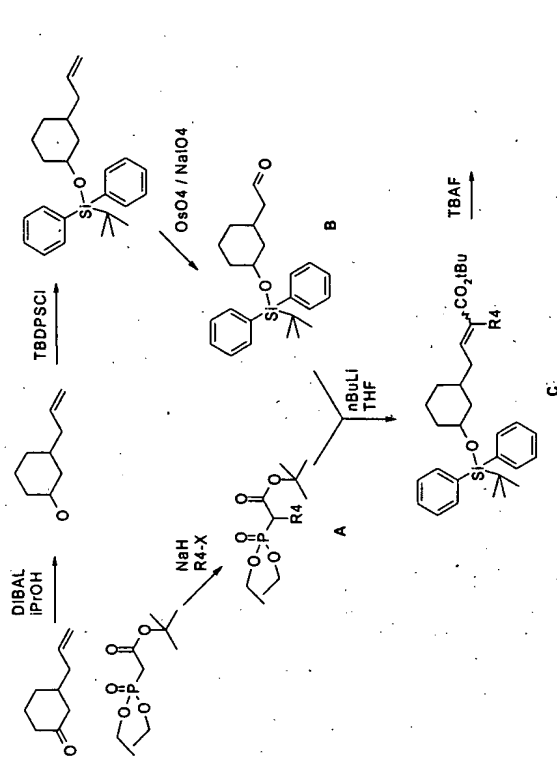
Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

freigesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, die entsprechend den folgenden Reaktionsschemata A, B und C erhalten werden:

### Verfahren A:



Es wird die Verbindung der allgemeinen Formel A, wobei R4 die oben beschriebene Bedeutung hat, in Tetrahydrofuran bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit nButyllithium deprotoniert und anschließend bei dieser Temperatur mit der Verbindung B versetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel C erhalten wird.

Die Verbindung C wird dann mit Tetrabutylammoniumfluoridlösung in

Tetrahydrofuran zur Verbindung D umgesetzt. Diese wird mit Wasserstoff an

Palladium auf Kohle zur Verbindung E hydriert. Die Verbindung E wird mit

Natriumhydrid in Dimethylformamid deprotoniert, mit Allylbromid versetzt und bei Raumtemperatur mehrere Stunden gerührt, wobei die Verbindung F erhalten wird. Diese wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zum Aldehyd G umgesetzt.

15

Die Verbindung G wird dann mit einem primären Amin  $\text{R}^3\text{-NH}_2$ , wobei R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, und Natriumborhydrid in Methanol bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt, aufgearbeitet und anschließend in Dimethylformamid mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel  $\text{R}^2\text{-NCO}$ , wobei R2 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung der allgemeinen Formel H umgesetzt.

20

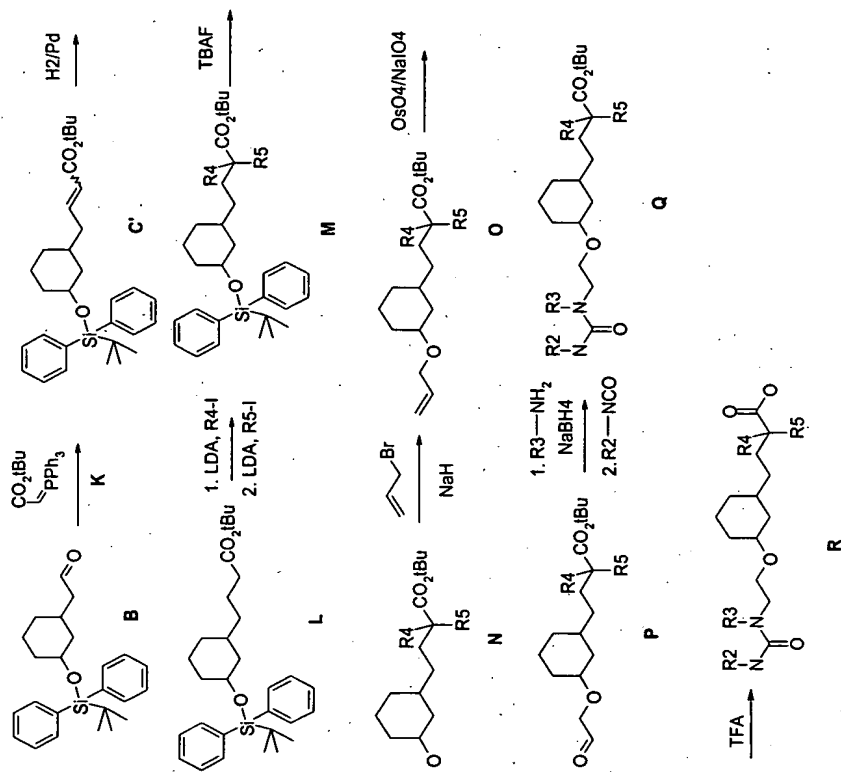
Zur Spaltung des tert-Butylesters wird die Verbindung H in Trifluoressigsäure mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel J erhalten wird.

25

Mit diesem Verfahren können die Verbindungen der Beispiele 1 bis 8 synthetisiert werden.

30

# Verfahren B:



Die Verbindung B (siehe Verfahren A) wird mit der Verbindung der allgemeinen

Formel K zur Verbindung C', wobei R4 = H ist, umgesetzt. Diese wird mit

Wasserstoff an Palladium auf Kohle zur Verbindung L hydriert.

Die Verbindung L wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei  $0^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und anschließend einem Alkylidid der allgemeinen Formel  $\text{R}^4\text{-I}$ , wobei R4 die oben beschriebene Bedeutung haben kann, umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird diese Verbindung dann erneut mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei  $0^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und anschließend mit einem Alkylidid der

allgemeinen Formel R5-I, wobei R5 die oben beschriebene Bedeutung haben kann, zur Verbindung der allgemeinen Formel M umgesetzt.

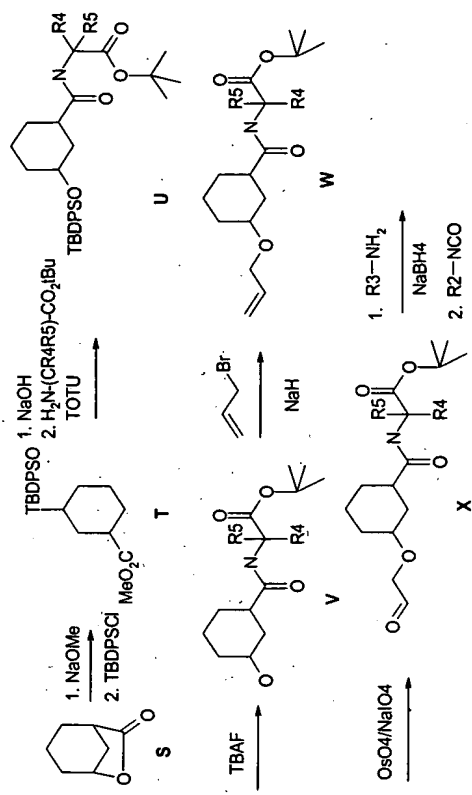
Die Verbindung M wird mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zur Verbindung N umgesetzt, die mit Natriumhydrid in Dimethylformamid deprotoniert und mit Allylbromid zur Verbindung O umgesetzt wird. Diese wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperodat in Diethylether zur Verbindung P umgesetzt.

Die Verbindung P wird dann mit einem primären Amin der allgemeinen Formel R3-NH<sub>2</sub>, wobei R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, und Natriumborhydrid in Methanol bei 0°C gerührt, aufgearbeitet und anschließend in Dimethylformamid mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel R2-NCO, wobei R2 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung der allgemeinen Formel Q umgesetzt.

Zur Spaltung des tert-Butylesters wird die Verbindung Q in Trifluoressigsäure mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel R erhalten wird.

Mit diesem Verfahren können die Verbindungen der Beispiele 9 bis 12 synthetisiert werden.

# Verfahren C:



Die Verbindung S wird bei Raumtemperatur in Methanol mit Natriummethanolat gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Produkt mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid bei Raumtemperatur zur Verbindung T umgesetzt.

Die Verbindung T wird in Isopropanol mit Natriumhydroxid 1 Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Produkt in Dimethylformamid mit einem tert-Butylester einer α-Aminosäure, Hydroxybenzotriazol, Diisopropylethylamin und O-[Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TOTU) zum Produkt der allgemeinen Formel U, worin R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die oben beschriebene Bedeutung haben, umgesetzt.

Die Verbindung U wird mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zur Verbindung V umgesetzt. Diese wird mit Natriumhydrid in Dimethylformamid deprotoniert und mit Allylbromid zur Verbindung W alkylert. Anschließend wird mit



Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether die terminale Doppelbindung zum Aldehyd X gespalten.

Die Verbindung X wird mit einem primären Amin der allgemeinen Formel R3-NH2, wobei R2 die oben beschriebene Bedeutung hat, in Methanol mit Natriumborhydrid umgesetzt, aufgearbeitet und anschließend in Dimethylformamid mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel R2-NCO, wobei R2 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung Y umgesetzt. Diese wird durch Rühren in Trifluoressigsäure zum Produkt Z umgesetzt.

10

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 13 bis 15 synthetisiert werden.

Andere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

20

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

25

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur

synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

5

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US

6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo

10 Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione,

Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-

15 Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder

Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den

Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atonvastatin, Cervastatin, Rosuvastatin verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaquaside, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Ploglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-

558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

10 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

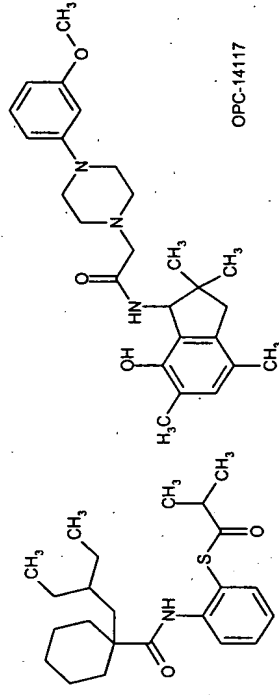
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

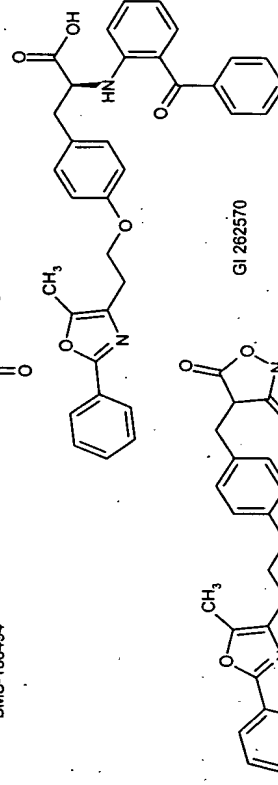
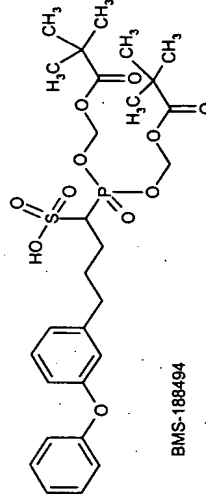
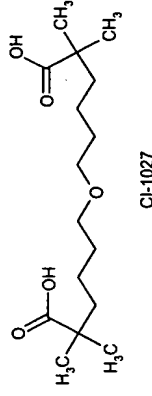
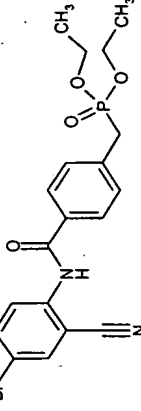
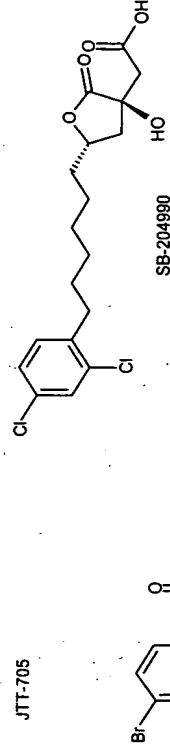
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H. J. et al., Carob pulp preparation for treatment of

hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

25 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



JTT-705



JTT-501

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  und PPAR $\gamma$  unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR $\gamma$ , PPAR $\gamma_1$  und  $\gamma_2$ . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH $_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinsezernierende Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR $\gamma$  eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte

maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselerkrankungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3.174.901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR $\gamma$ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR $\gamma$ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5.814.647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR $\alpha$ -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR $\alpha$ -Agonisten die NF $\kappa$ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzymfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al. Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR $\alpha$  wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issemann und Green, *ibid.*; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR $\alpha$ -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Genfibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmalipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR $\alpha$  ist bekanntlich auch an beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, 5 Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR $\alpha$  ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR $\delta$  wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser 10 Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR $\delta$  in der Literatur auch als PPAR $\beta$  und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR $\delta$  wird sowohl in 15 embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

20 Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR $\alpha$ - 25 Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR $\delta$ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen 30 umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR $\gamma$ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der 5 Leber. Die Aktivierung von PPAR $\gamma$  ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR $\gamma$ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224: 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich 10 Fibraten und Fettsäuren die transkriptorische Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J $_2$ -Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta $^{12}$ , 14-Prostaglandin J $_2$  (15d-PGJ $_2$ ) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR $\gamma$ -Subtyp sind, der auch an 15 Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR $\gamma$ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR $\alpha$  aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer 20 pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR $\alpha$  oder sowohl PPAR $\alpha$  als auch PPAR $\gamma$  aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein 25 müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staele, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie 30 gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei denselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transkribierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPARalpha-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fetales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0.5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0.5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung [#15140-031, Life

Technologies) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3.3 µM; 1 µM; 0.33 µM; 0.1 µM; 0.033 µM; 0.01 µM; 0.0033 µM; 0.001 µM; 0.00033 µM; und 0.0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft. Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten

Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.



Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferaseaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

Die Rohdaten des Lumineszenzmessgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC<sub>50</sub>-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
1	1,1
2	1,0
3	0,56
5	0,38
9	8,8
10	74
11	28

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPAR $\alpha$ -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al. ; PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405 ,25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

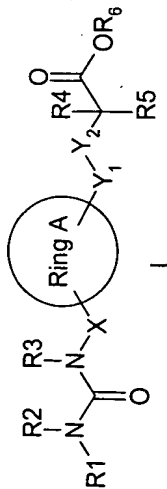


Tabelle II:

5 In den folgenden Beispielen ist  $R1 = H$ ,  $X = CH_2-CH_2-O$ ,  $R6 = H$  und Ring A = Cyclohexan-1,3-diol.

Bsp.	R2 <sup>b</sup>	R3 <sup>b</sup>	Y1	Y2	-R4	-R5
1			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H
2			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H
3			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H
4			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H
5			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
6			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
7			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
8			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
9			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
10			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
11			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

Bsp.	R2 <sup>b</sup>	R3 <sup>b</sup>	Y1	Y2	-R4	-R5
12			-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
13	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -		CO	-NH-	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-H
14			CO	-NH-	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-H
15			CO	-NH-	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-H

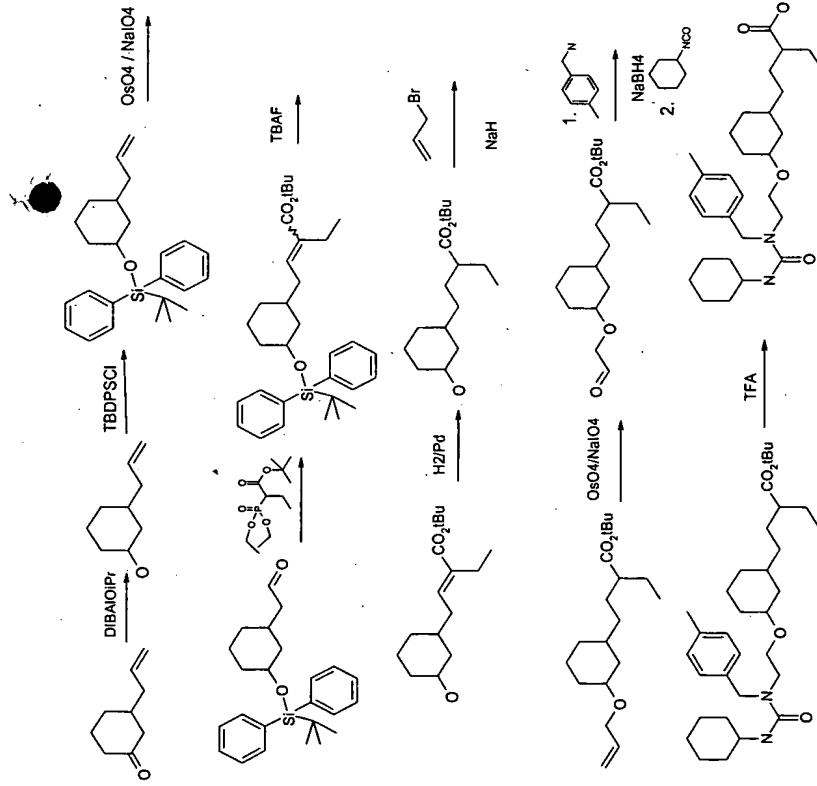
<sup>a</sup> Das Stereozentrum, das die Isopropylgruppe trägt, ist in diesen Beispielen S-konfiguriert.

<sup>b</sup> Die gestrichelte Linie gibt die Verknüpfungsstelle mit dem Substituenten an.

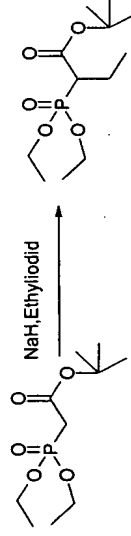
5 Im folgenden werden die Synthesen der Beispielverbindungen beschrieben.

### Beispiel 1

4-(cis-3-{2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy}-cyclohexyl)-2-ethyl-buttersäure



### 2-(Diethoxy-phosphoryl)-butyrsäure-tert-butylester



9.3 ml tert-Butyl-diethylphosphonoacetat werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.38 g Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt.

Die Suspension wird 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit 4.02 ml Ethyliodid versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 ml

Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-

Heptan:Ethylacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 6.43 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-butyrsäure-tert-butylester als Öl. C<sup>13</sup>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>P (294.33), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ= ppm): 4.15 (q, 4H), 2.73 (ddd, 1H), 2.0 – 1.8 (m, 2H), 1.49, (s, 9H), 1.35 (q, 6H), 1.00 (t, 3H).

5

### cis-3-Allyl-cyclohexanol



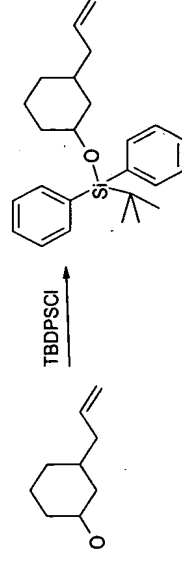
87 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumdiisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan werden in 100 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit 7 ml Isopropanol versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 12.4 g 3-Allylcyclohexanon, gelöst in 50 ml Diethylether, zugegeben. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe 1M Salzsäure abgelöscht, die wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N Natriumhydroxid-

10

Lauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 15:1 => 5:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol als Öl. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O (140.23), MS(ESI): 141 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.22.

15

### (cis-3-Allyl-cyclohexoxy)-tert-butyl-diphenyl-silane



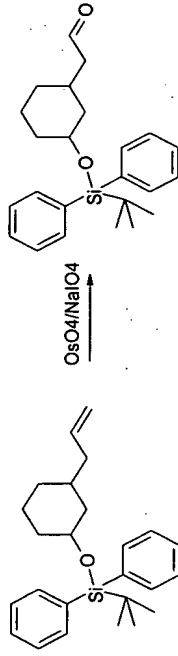
20

6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden mit 15 ml tert-Butyldiphenylsilylchlorid, 5g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 400 ml Methyl-tert-buthylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend

25

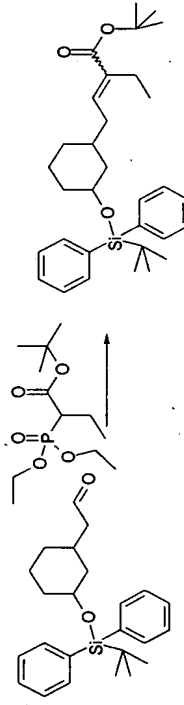
das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 20.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane als Öl. C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>Si</sub> (378.64), MS(ES): 379 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.93.

5. [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde



5.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane werden in 100 ml Diethylether gelöst und mit 9.4 g Natriumperiodat, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man gibt bei 0°C 15 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 5 Stunden werden weiter 5g Natriumperiodat zugegeben und nochmals 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 300 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde als gelbbraunes Öl. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si (380.61), MS(ES): 381 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.44.

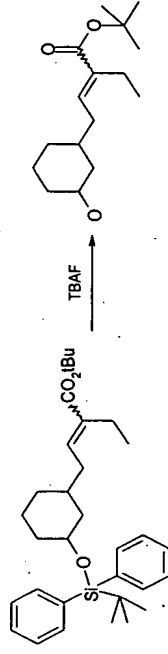
20 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-ethyl-but-2-ensäure tert-butylester



6.43 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-butylsäure-tert-butylester werden in 90 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 7.32 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei -20°C wird 4.36 g

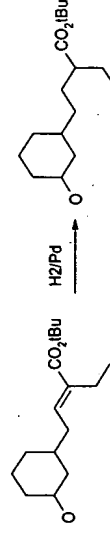
[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann werden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 30:1 gereinigt. Man erhält 3.11 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-ethyl-but-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>Si (506.81), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.73.

10 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-but-2-ensäure tert-butylester



1. 3.11 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-ethyl-but-2-ensäure tert-butylester werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 15.7 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 2 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 30:1 => Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1.65 g 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-but-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (268.40), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.07.

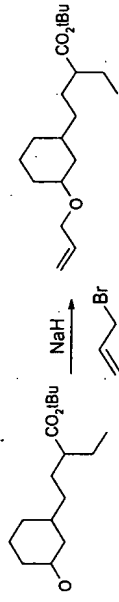
20 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-butylsäure tert-butylester



1.65 g 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-but-2-ensäure-tert-butylester werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 100 mg Perlmans Katalysator versetzt. Man rührt 24 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre nach. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und anschließend das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält

1,49 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-butyrsäure tert-butylester als farbloses Öl. C16H30O3 (270.40),  $R_f$ (n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.10.

4-(Cis-3-Allyloxy-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butyl ester



1.19 g 2-Ethyl-4-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-butyrsäure tert-butylester werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit 210 mg g Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt. Die Suspension wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1.6 ml Allylbromid versetzt. Nach einer Stunde werden weitere 320 mg Natriumhydrid zugesetzt. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 320 mg Natriumhydrid, gefolgt von 1.6 ml Allylbromid nachdosiert. Es werden weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Methyl-tert-butylether wird das Gemisch dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, die organische Phase wird abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 60:1 => 30:1 gereinigt. Man erhält 770 mg 4-(cis-3-Allyloxy-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butylester als Öl. C19H34O3 (310.48),  $R_f$ (n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.48.

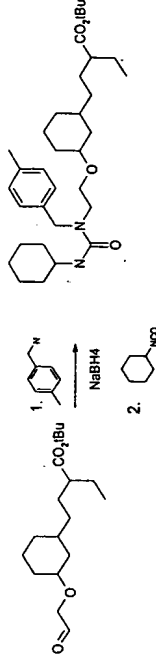
20 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]-butyrsäure- tert-butylester



770 mg 4-(cis-3-Allyloxy-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butylester werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 1.59 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0°C 2.56 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 9 Stunden werden weitere 12.8 ml der Osmiumtetroxid-Lösung zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 200 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die

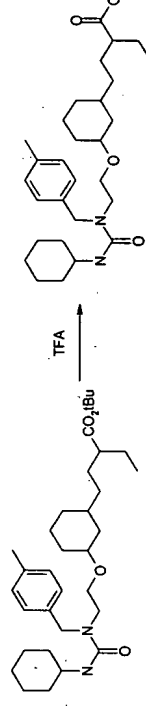
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 710 mg 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]-butyrsäure- tert-butylester als gelbbraunes Öl. C18H32O4 (312.45),  $R_f$ (n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.15.

4-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butylester



380 mg des Aldehyds 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]- butyrsäure- tert-butylester werden mit 0.14 ml 4-Methylbenzylamin in 5 ml Methanol gelöst. Man gibt 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb 4 Angström hinzu und rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 55 mg Natriumborhydrid zum Reaktionsgemisch. Nach 30 Minuten wird das Gemisch über Celite vom Molekularsieb abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 8 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.11 ml Cyclohexylisocyanat versetzt. Nach 12 Stunden wird das Dimethylformamid im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 9:1 => 7:1 gereinigt. Man erhält 160 mg des Harnstoffs 4-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butylester als Öl. C33H54N2O4 (542.81), MS(ESI): 543 (M + H<sup>+</sup>).

4-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure



160 mg 4-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl-butyrsäure-tert-butylester werden in 16 ml Dichlormethan gelöst und mit 4 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach.

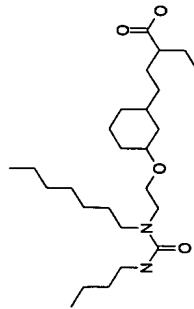
Dann werden 50 ml Toluol zugegeben und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 123 mg 4-(cis-3-[2-(3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyl)-2-ethyl-buttersäure als farbloses Öl. C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (486.70), MS(ESI): 487 (M + H<sup>+</sup>).

5

#### Beispiel 2

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure- tert-butylester, Heptylamin und Butylisocyanat 4-(cis-3-[2-(3-Butyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl- buttersäure erhalten.

10

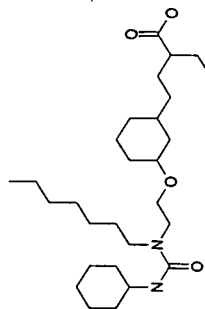


C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (454.70), MS(ESI): 455 (M + H<sup>+</sup>).

#### Beispiel 3

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester, Heptylamin und Cyclohexylisocyanat 4-(cis-3-[2-(3-Cyclohexyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl)-2-ethyl- buttersäure erhalten.

15

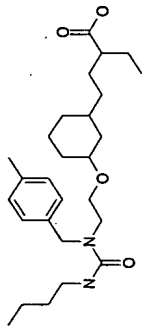


C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (480.74), MS(ESI): 481 (M + H<sup>+</sup>).

20

#### Beispiel 4

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-Ethyl-4-[cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester, p-Methylbenzylamin und Butylisocyanat 4-(cis-3-[2-(3-Butyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyl)-2-ethyl- buttersäure erhalten.



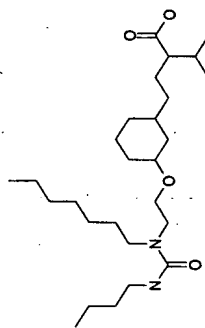
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (460.66), MS(ESI): 461 (M + H<sup>+</sup>).

5

#### Beispiel 5

Analog zu Beispiel 1 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat, Isopropylisocyanat, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, Heptylamin und Butylisocyanat 2-(2-(cis-3-[2-(3-Butyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl)-ethyl)-3-methyl- buttersäure erhalten.

10



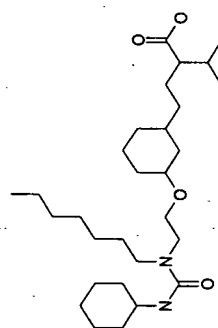
C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (468.73), MS(ESI): 469 (M + H<sup>+</sup>).

15

#### Beispiel 6

Analog zu Beispiel 1 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat, Isopropylisocyanat, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, Heptylamin und Cyclohexylisocyanat 2-(2-(cis-3-[2-(3-Cyclohexyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl)-ethyl)-3-methyl-buttersäure erhalten

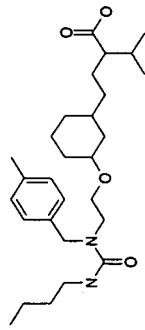
20



C29H54N2O4 (494.76), MS(ESI): 495 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 7

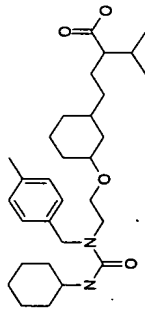
5 Analog zu Beispiel 1 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat, Isopropyljodid, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, p-Methylbenzylamin und Butylisocyanat 2-[2-(cis-3-[2-[3-Butyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-3-methyl-buttersäure erhalten.



10 C28H46N2O4 (474.69), MS(ESI): 475 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 8

15 Analog zu Beispiel 1 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat, Isopropyljodid, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, p-Methylbenzylamin und Cyclohexylisocyanat 2-[2-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-ethyl]-3-methyl-buttersäure erhalten.

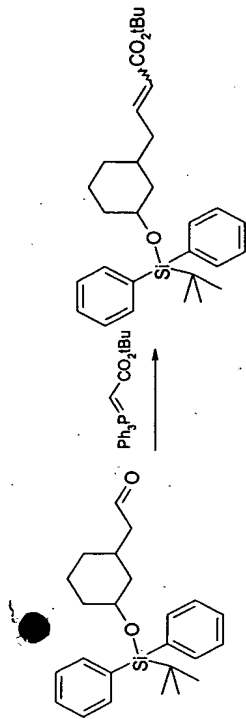


C30H48N2O4 (500.73), MS(ESI): 501 (M + H<sup>+</sup>).

20

### Beispiel 9

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure- tert-butylester

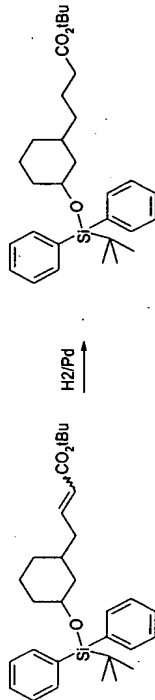


3.4 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 5g (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäure-tert.-butylester versetzt. Es wird 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden

5 erhitzt. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat= 20:1 gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure- tert-butylester als Öl. C30H42O3Si

10 (478.75), MS(ESI): 479 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.56.

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure- tert-butylester

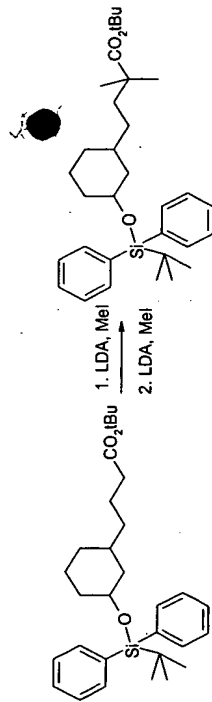


2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure- tert-butylester werden in 35 ml Methanol gelöst und mit 200 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei

15 Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält 2.3 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure- tert-butylester als Öl. C30H44O3Si (480.75), MS(ESI):

20 481 (M+H<sup>+</sup>).

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure- tert-butylester werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 3.1 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit 1.6 ml

Methyljodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen.

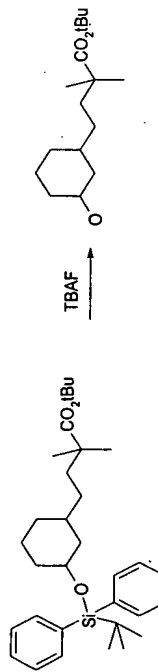
Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 2.1 g des Monomethylierten Produktes. Dieses Produkt wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 6 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nach, dann wird das

Reaktionsgemisch auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und nach 10 Minuten bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit 2.5 ml Methyljodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen.

Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 1.8 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester als Öl. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si (508.82), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.49.

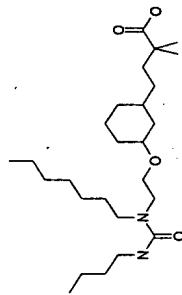
4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester

25



2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 8 ml einer 1 M Lösung von Tetraäthylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei  $60^{\circ}\text{C}$  nach. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 20:1  $\Rightarrow$  1:1 gereinigt. Man erhält 730 mg 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester als Öl. C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (270.42), R<sub>f</sub>(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.22.

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester, p-Heptylamin und Butylisocyanat 4-[cis-3-[2-(3-Butyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-butyl-tert-butyl-tert-butylester erhalten.



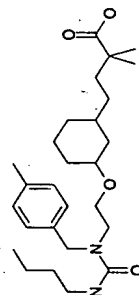
C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (454.70), MS(ESI): 455 (M + H<sup>+</sup>).

15

### Beispiel 10

Analog zu Beispiel 9 wurde aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester, p-Methylbenzylamin und Butylisocyanat 4-[cis-3-[2-(3-Butyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-butyl-tert-butylester erhalten.

20



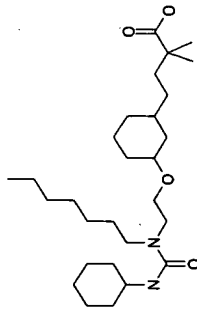
C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (460.66), MS(ESI): 461 (M + H<sup>+</sup>).

25

### Beispiel 11



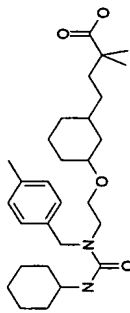
Analog zu Beispiel 9 wurde aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethylbutyrsäure-tert-butylester, p-Heptylamin und Cyclohexylisocyanat 4-(cis-3-[2-(3-Cyclohexyl-1-heptyl-ureido)-ethoxy]-cyclohexyl)-2,2-dimethylbutyrsäure erhalten.



5 C28H52N2O4 (480.74), MS(ESI): 481 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 12

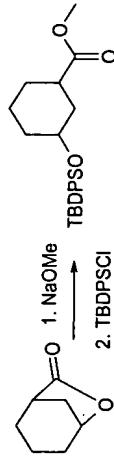
Analog zu Beispiel 9 wurde aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethylbutyrsäure-tert-butylester, p-Methylbenzylamin und Cyclohexylisocyanat 4-(cis-3-[2-[3-Cyclohexyl-1-(4-methyl-benzyloxy)-ureido]-ethoxy]-cyclohexyl)-2,2-dimethylbutyrsäure erhalten.



20 C29H46N2O4 (486.70), MS(ESI): 487 (M + H<sup>+</sup>).

### Beispiel 13

cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester

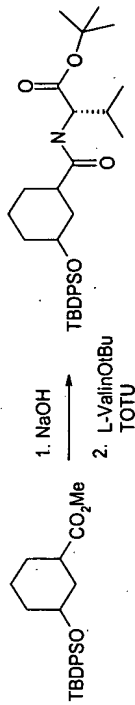


20 22 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 10%iger Natriummethanolat-Lösung versetzt bis ein pH von 10 erreicht ist. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann wird durch Zugabe von verdünnter Essigsäure neutralisiert und das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man erhält 21 g des Methyl-esters als

farbloses Öl. Dieser wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 43 g tert-Butyldiphenylsilylchlorid, 13 g Imidazol und 1 g Dimethylaminopyridin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methyl-tert-butylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 56,8 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl.  
C24H32O3Si (396.61), MS(ESI): 397 (M+H<sup>+</sup>).

10

cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarboxyl-aminol-(3S)-methylbutyrsäure-tert-butylester



36,8 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäure werden in 150 ml i-Propanol gelöst und mit 8 g Natriumhydroxid, gelöst in 50 ml Wasser, versetzt. Es wird 1 Stunde auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und durch Zugabe von 2N Salzsäure neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und dreimal mit je 200 ml

Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 34 g der freien Säure als farbloses Öl (Rf(Ethylacetat) = 0.63).

20

Diese wird in 250 ml Dimethylformamid gelöst und mit 18,6 g L-Valin-tert-butylesterhydrochlorid versetzt. Bei 0°C werden 29,1 g O-

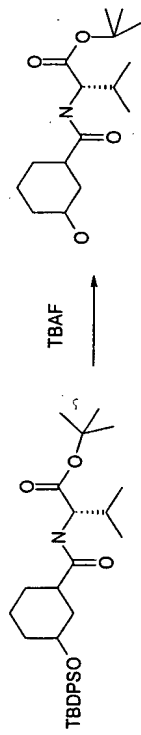
[Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-

tetrafluorborat zugegeben. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und 23,9 g Hydroxybenzotriazol und 61,8 ml Hünigsbase zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in Ethylacetat gelöst und dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der

30

Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 gereinigt. Man erhält 43,0 g 2-[(cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester als gelbes Öl. C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>Si (537,82), MS(ESI): 538.

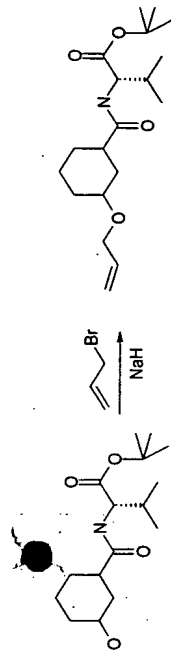
2-[(cis-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester



43,0 g 2-[(cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 80 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, versetzt. Man rührt 3h bei 60°C nach, dann wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 5:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 18 g eines weißen Feststoffs. Da dieser noch leicht verunreinigt ist werden 8g nochmals einer Kieselgelreinigung unterzogen. Man erhält 6,8 g 2-[(cis-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester als weißen Feststoff. C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (299,41), MS(ESI): 300 (M+H<sup>+</sup>).

2-[(cis-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester kann durch chirale HPLC getrennt werden. Man erhält 2-[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester (Rt = 4,9 min) und 2-[(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester (Rt = 5,7 min) als farblose Lyophilisate. (Chiralpak AD/34 250x4,6; Eluens n-Heptan:Ethanol:Methanol = 20:1:1+0,1% Trifluoressigsäure).

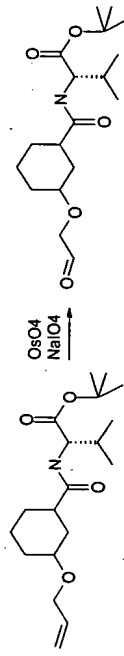
2-[(cis-3-Allyloxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester



2,8 g 2-[(cis-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 450 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 10 Minuten werden 3,4 ml Allylbromid zugegeben. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 700 mg Natriumhydrid zugefügt. Nach 2

Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 3,4 ml Allylbromid nachdosiert. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 200 ml Methyl-tert-butylether zum Reaktionsgemisch zugefügt und das Gemisch dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 40:1 => 10:1 gereinigt. Man erhält 900 mg 2-[(cis-3-Allyloxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester als farbloses Öl. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (339,48), MS(ESI): 340 (M+H<sup>+</sup>), Rf(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0,58.

(3S)-Methyl-2-[(cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexanecarbonyl)-amino]-buttersäure-tert-butylester



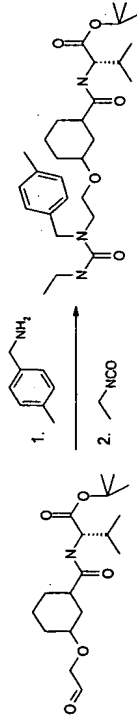
900 mg 2-[(cis-3-Allyloxy-cyclohexanecarbonyl)-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 1,7 g Natriumperiodat, gelöst in 20 ml Wasser, versetzt. Bei 0°C werden 1,6 ml einer Lösung von Osmiumtetroxid (2,5 Gewichts%) in tert-Butanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Dann wird bei 0°C 50 ml gesättigte Natriumthiosulfatlösung zugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat

getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.0 g (3S)-Methyl-2-[(cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-butyrsäure-tert-butylester als farbloses Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

C18H31NO5 (341.45), Rf(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.19.

5

2-[(cis-3-[2-[3-Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-butyrinsäure-tert-butylester



10 330 mg (3S)-Methyl-2-[(cis-3-(2-oxo-ethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-

butyrinsäure-tert-butylester werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0.12 ml 4-

Methyl-benzylamin, gelöst in 5 ml Methanol, versetzt. Es werden 300 mg

ausgeheiztes Molekularsieb (4 Angström) zugefügt und 2 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Dann werden 50 mg Natriumborhydrid zugegeben und

15 weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Molekularsieb wird abfiltriert

und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der resultierende Rückstand wird in 20 ml

Dimethylformamid gelöst und mit 80 µl versetzt. Man rührt 12 Stunden bei

Raumtemperatur nach. Das Dimethylformamid wird im Vakuum entfernt und der

Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 9:1 => 2:1

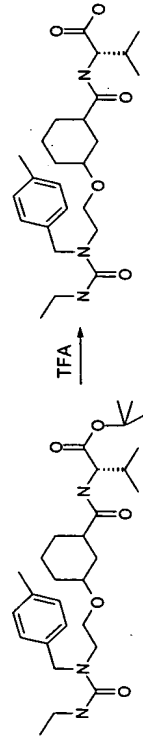
20 gereinigt. Man erhält 320 mg 2-[(cis-3-[2-[3-Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-

ethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)- methyl-butyrinsäure-tert-butylester als

hellgelbes Öl. C29H47N3O5 (517.72), MS(ESI): 518.

25 2-[(cis-3-[2-[3-Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexancarbonyl]-

amino]-(3S)-methyl-butyrinsäure



320 mg 2-[(cis-3-[2-[3-Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-

cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)- methyl-butyrinsäure-tert-butylester werden in 20

ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 3

Stunden bei Raumtemperatur nach. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt

5 und der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 115 mg 2-[(cis-3-[2-[3-

Ethyl-1-(4-methyl-benzyl)-ureido]-ethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-

methyl-butyrinsäure als weißes Lyophilisat. C25H39N3O5 (461.61), MS(ESI): 462.

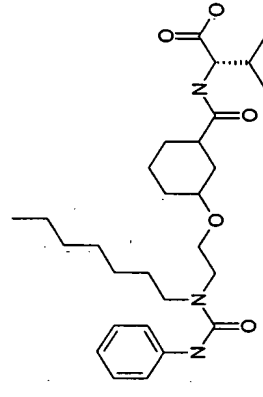
#### 10 Beispiel 14

Analog zu Beispiel 13 wurde aus (3S)-Methyl-2-[(cis-3-(2-oxo-ethoxy)-

cyclohexancarbonyl]-amino]-butyrinsäure-tert-butylester, n-Heptylamin und

Phenylisocyanat 2-[(cis-3-[2-(1-Heptyl-3-phenyl-ureido)-ethoxy]-

cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-butyrinsäure erhalten.



15

C28H45N3O5 (503.69), MS(ESI): 504.

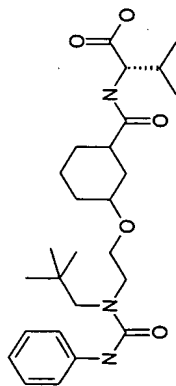
#### Beispiel 15

20 Analog zu Beispiel 13 wurde aus (3S)-Methyl-2-[(cis-3-(2-oxo-ethoxy)-

cyclohexancarbonyl]-amino]-butyrinsäure-tert-butylester, 2,2-Dimethyl-propylamine

und Phenylisocyanat 2-[(cis-3-[2-(1-(2,2-Dimethyl-propyl)-3-phenyl-ureido)-

ethoxy]-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3S)- methyl-butyrinsäure erhalten.



C26H41N3O5 (475.63), MS(ESI): 476.

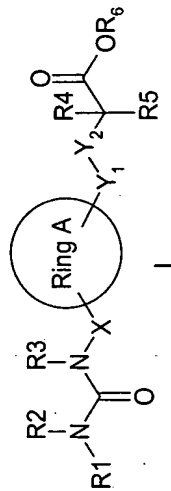
Patentansprüche:

DEAV2003/0020

Dr. WI

## 1. Verbindungen der Formel I

5



worin bedeuten

- |    |                |  |
|----|----------------|--|
| 10 | Ring A         | (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkandiyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkan- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;  |
| 15 | R1, R2         | unabhängig voneinander H, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl, (C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub> )-Aryl;  |
| 20 | R3             | (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl oder (C <sub>1</sub> -C <sub>12</sub> )-Alkyl, die gegebenenfalls durch (C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub> )-Aryl, (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Heteroaryl oder (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> )-Cycloalkyl substituiert sind, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl wiederum substituiert sein können durch (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkoxy, Cl, Br, J, CO-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, CO-O-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl, CO-NH-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl oder CO-N((C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl) <sub>2</sub> ; |
| 25 | X              | (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;   |
|    | Y <sub>1</sub> | CO, Bindung;   |

Y<sub>2</sub> NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R<sub>4</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R<sub>5</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>6</sub> H;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

15 Ring A (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkan-diy;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl;

20 R<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

25 Y<sub>1</sub> CO, Bindung;

Y<sub>2</sub> NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

30 R<sub>4</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R<sub>5</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>6</sub> H.

5 3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diy;

10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl;

R<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Methyl;

15 X (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe das C<sub>1</sub>-

Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

Y<sub>1</sub> CO, Bindung;

20 Y<sub>2</sub> NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein

Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

R<sub>4</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

25 R<sub>5</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>6</sub> H.

30 4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diy;

R1 H;

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl;

5 R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, wobei Phenyl wiederum substituiert sein kann durch Methyl;

X ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O);10 Y<sub>1</sub> CO, Bindung;Y<sub>2</sub> NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;15 R4 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;R5 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;

R6 H.

20

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

25

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

30 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

5

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

10

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

15

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

20

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

25

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

30

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

5

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

10

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

15

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

20

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

25

20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

30

21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

5

22. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.

10

23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

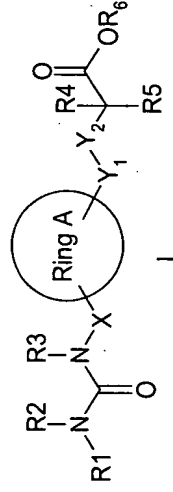
15

Cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Arylcycloalkylsubstituierte Alkansäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate..

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



15 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.